

= US 6,2451

(6)

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication : 2 784 381

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 99 11675

(51) Int Cl<sup>7</sup> : C 07 D 487/04, A 01 N 43/90 // (C 07 D 487/04,  
249:00, 239:00)

(12)

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 17.09.99.

(30) Priorité : 25.09.98 US 00161087; 25.09.98 US  
00160568.

(43) Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 14.04.00 Bulletin 00/15.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été  
établi à la date de publication de la demande.*

(60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

(71) Demandeur(s) : AMERICAN CYANAMID COMPANY  
— US.

(72) Inventeur(s) : PEES KLAUS JUERGEN.

(73) Titulaire(s) :

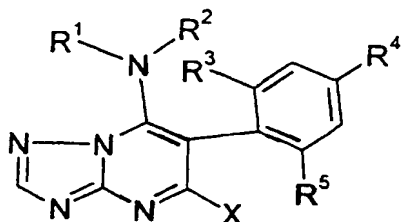
(74) Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

(54) COMPOSE FONGICIDE, COMPOSITION LE CONTENANT ET SON UTILISATION.

(57) L'invention concerne des composés représentés par  
la formule I

les comme fongicides, notamment contre la maladie de la  
brûlure du riz.

Domaine d'application: produits phytosanitaires.



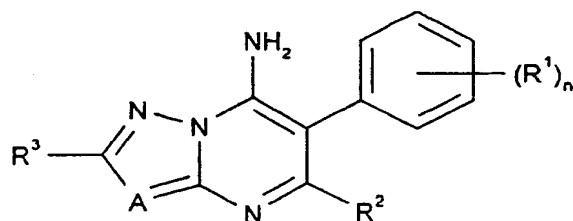
dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent chacun indépen-  
damment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alcé-  
nyle, alcyne, alcadiényle, halogénoalkyle, aryle,  
hétéroaryle, cycloalkyle, bicycloalkyle ou hétérocyclyle fa-  
cultativement substitué, ou bien R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> forment, avec l'ato-  
me d'azote intercalaire, un hétérocycle facultativement  
substitué; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> représentent chacun indépendam-  
ment un atome de fluor ou un atome de chlore, à condition  
qu'au moins l'un de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> soit un atome de chlore; et  
X représente un atome d'halogène. Ces composés sont uti-

FR 2 784 381 - A1



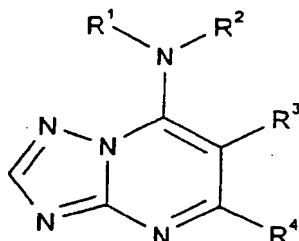
La présente invention concerne certains composés à structure de triazolopyrimidine, un procédé pour leur préparation, des compositions contenant ces composés, un procédé de lutte contre un champignon en un site consistant à traiter le site avec ces composés, et leur utilisation comme fongicides.

Le document EP-A-0 071 792 revendique des composés de formule générale



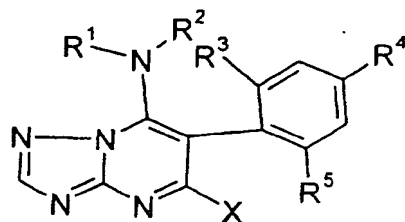
dans laquelle  $R^1$  représente un atome d'halogène ou un groupe  
 10 alkyle, alcoxy, cyano, cycloalkyle, aryle, aryloxy, arylthio, aralkyle, arylthio, arylalkyle, arylalkyloxy ou arylalkylthio, chacun étant éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe alcoxy ; ou bien  $(R^1)_n$  représente un noyau de benzène, indane ou tétrahydro-  
 15 naphthalène condensé avec le noyau phénylique, les fragments aromatiques des groupes ci-dessus étant facultativement substitués par un atome d'halogène ou un groupe alkyle, alcoxy ou cyano ; n est 1 ou 2 ; chacun de  $R^2$  et  $R^3$  est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou aryle ;  
 20 A représente un atome d'azote ou un groupe  $CR^4$  ; et  $R^4$  est défini comme  $R^2$ , mais peut aussi être un atome d'halogène, un groupe cyano ou un groupe alcoxycarbone, ou peut former avec  $R^3$  une chaîne alkylénique contenant jusqu'à deux doubles liaisons. Il est déclaré que ces  
 25 composés sont actifs contre divers champignons phytopathogènes, notamment ceux de la classe des phycomycètes. Cependant, l'activité fongicide de ces composés n'est démontrée que contre *Plasmopara viticola*, un membre de la classe des oomycètes.

Le brevet US N° 5,593,996 couvre les composés de formule générale 1



dans laquelle R¹ représente un groupe alkyle, alcényle, alcadiényle, cycloalkyle, bicycloalkyle ou hétérocyclyle facultativement substitué ; R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ; ou bien R¹ et R² forment, avec l'atome d'azote intercalaire, un hétérocycle facultativement substitué ; R³ représente un groupe aryle facultativement substitué ; et R⁴ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe -NR⁵R⁶ où R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino, alkyle, cycloalkyle ou bicycloalkyle et R⁶ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle. Ainsi, les composés dans lesquels R³ est un groupe trichlorophényle sont inclus d'une façon générale par cette demande de brevet. Il est déclaré que ces composés sont actifs contre des champignons qui sont des membres de la classe des ascomycètes, tels que *Venturia inaequalis*, et de la classe des hyphomycètes, tels que *Alternaria solani* et *Botrytis cinerea*. Cependant, il n'est fait état d'aucun composé particulier dans lequel R³ est un groupe phényle trisubstitué aux positions 2, 4, 6 par des atomes de fluor et/ou de chlore.

La présente invention fournit un composé de formule I



(I)

dans laquelle

$R^1$  et  $R^2$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, alcadiényle, halogénoalkyle, aryle, hétéroaryle, cyclo-  
5 alkyle, bicycloalkyle ou hétérocyclyle facultativement substitué, ou bien

$R^1$  et  $R^2$  forment, avec l'atome d'azote intercalaire, un hétérocycle facultativement substitué ;

$R^3$ ,  $R^4$  et  $R^5$  représentent chacun indépendamment  
10 un atome de fluor ou un atome de chlore, à condition qu'au moins l'un de  $R^3$ ,  $R^4$  et  $R^5$  soit un atome de chlore ; et

X représente un atome d'halogène.

Les nouveaux composés exercent une excellente activité fongicide dans diverses cultures, notamment contre  
15 *Piricularia oryzae* (*Magnaporthe grisea*), l'agent responsable de la maladie de la brûlure du riz.

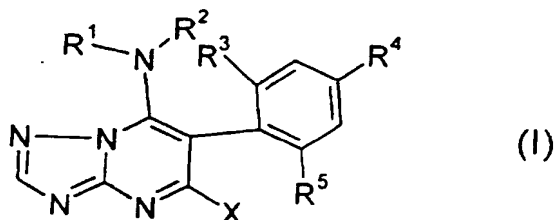
Un but de la présente invention est de fournir de nouveaux composés fongicides sélectifs.

Un autre but de l'invention est de fournir des  
20 procédés de lutte contre un champignon indésirable, notamment *Piricularia oryzae* qui est l'agent responsable de la brunissure du riz, par mise en contact de plantes avec une quantité à effet fongicide des nouveaux composés.

Un autre but de l'invention est de fournir des  
25 compositions fongicides contenant les nouveaux composés comme ingrédients actifs.

Ces buts et caractéristiques de l'invention, ainsi que d'autres, ressortiront mieux de la description détaillée qui suit.

30 On a découvert le fait surprenant que les composés de formule I



dans laquelle  $R^1$  à  $R^5$  et X sont tels que définis ci-dessus pour la formule I, manifestent une excellente activité fongicide contre une large gamme de champignons, notamment contre *Piricularia oryzae* qui est l'agent responsable de la brûlure du riz.

Comme on l'emploie ici, l'expression "atome d'halogène" inclut un atome de brome, iode, chlore ou fluor, et notamment un atome de brome, chlore ou fluor, en particulier un atome de chlore.

Des fragments facultativement substitués peuvent être non substitués ou porter de 1 au nombre maximal possible de substituants. Habituellement, 0 à 2 substituants sont présents. L'expression "facultativement substitué", comme on l'emploie ici en référence à un groupe, signifie que le groupe est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes nitro, cyano, hydroxyle, alkyle (de préférence alkyle en  $C_1-C_6$ ), cycloalkyle (de préférence cycloalkyle en  $C_3-C_6$ ), cycloalcényle (de préférence cycloalcényle en  $C_3-C_6$ ), halogénoalkyle (de préférence halogénoalkyle en  $C_1-C_6$ ), halogénocycloalkyle (de préférence halogénocycloalkyle en  $C_3-C_6$ ), alcoxy (de préférence alcoxy en  $C_1-C_6$ ), halogénoalcoxy (de préférence halogénoalcoxy en  $C_1-C_6$ ), trialkylsilyle (de préférence tri(alkyle en  $C_1-C_4$ )silyle), phényle, halogéno- ou dihalogéno-phényle ou pyridyle.

Les termes "alkyle", "alcényle", "alcynyle", "alcadiényle", "halogénoalkyle", tels qu'employés ici à propos d'un groupe ou fragment, désignent des radicaux ou fragments à chaîne linéaire ou ramifiée. De préférence, ces radicaux ou fragments ont jusqu'à 10, notamment jusqu'à 6, atomes de carbone. Un fragment alkyle compte convenablement 1 à 6 atomes de carbone, de préférence 1 à 4 atomes de carbone. Un fragment alkyle préféré est un groupe éthyle, ou notamment un groupe méthyle. Un fragment alcényle compte avantagement 2 à 6 atomes de carbone. Un fragment alcényle préféré est un groupe allyle ou notamment un groupe

2-méthylallyle. Un fragment halogénoalkyle porte avantageusement 1 à 6 atomes de fluor. Des fragments halogénoalkyle préférés comprennent les groupes 2,2,2-trifluoroéthyle et 1,1,1-trifluoroprop-2-yle.

5           Le terme "aryle", tel qu'employé ici à propos d'un groupe ou fragment, désigne un groupe aryle ayant 6, 10 ou 14 atomes de carbone, de préférence 6 ou 10 atomes de carbone, en particulier un groupe phényle facultativement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou  
10 groupes nitro, cyano, alkyle, de préférence alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, et/ou alcoxy, de préférence alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

          Le terme "hétéroaryle", tel qu'employé ici à propos d'un groupe ou fragment, désigne un groupe hétéroaryle ayant 5 ou 6 atomes formant un cycle et choisis parmi des atomes de carbone,  
15 azote, oxygène et soufre, dont l'un au moins est un atome d'azote, oxygène ou soufre, en particulier un groupe pyridyle, pyrimidyle, pyrazolyle ou thiényle.

          Le terme "cycloalkyle", tel qu'employé ici à propos d'un groupe ou fragment, désigne un groupe cycloalkyle ayant  
20 3 à 8 atomes de carbone, de préférence 5 à 7 atomes de carbone, en particulier un groupe cyclopentyle facultativement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou groupes nitro, cyano, alkyle, de préférence alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, et/ou alcoxy, de préférence alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

25           Le terme "bicycloalkyle", tel qu'employé ici à propos d'un groupe ou fragment, désigne un groupe bicycloalkyle ayant 5 à 10 atomes de carbone, de préférence 6 à 9 atomes de carbone, notamment un groupe bicycloheptyle facultativement substitué par un ou plusieurs atomes  
30 d'halogène et/ou groupes nitro, cyano, alkyle, de préférence alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, et/ou alcoxy, de préférence alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

          Le terme "hétérocyclyle", tel qu'employé ici à propos d'un groupe ou fragment, désigne un résidu d'hétéro-  
35 cycle saturé ayant 5 ou 6 atomes cycliques choisis parmi des atomes de carbone, azote, oxygène et soufre, dont l'un

au moins est un atome d'azote, oxygène ou soufre, facultativement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou groupes nitro, cyano, alkyle, de préférence alkyle en  $C_1-C_6$ , et/ou alcoxy, de préférence alcoxy en  $C_1-C_6$ . Les groupes  
5 pyrrolidinyle, pyrrazolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle et morpholine-4-yle sont particulièrement préférés.

L'invention concerne en particulier les composés de formule I dans lesquels toute portion alkyle ou halogéno-alkyle des groupes  $R^1$  ou  $R^2$ , qui peuvent être à chaîne  
10 linéaire ou ramifiée, contient au plus 10 atomes de carbone, de préférence 1 à 9 atomes de carbone et mieux encore 2 à 6 atomes de carbone, toute portion alcényle ou alcynyle des substituants  $R^1$  ou  $R^2$  contient au plus 10 atomes de carbone,  
15 de préférence 2 à 9 atomes de carbone et mieux encore 3 à 6 atomes de carbone, toute portion cycloalkyle des substituants  $R^1$  ou  $R^2$  contient 3 à 10 atomes de carbone, de préférence 3 à 8 atomes de carbone et mieux encore 3 à 6 atomes de carbone, toute portion bicycloalkyle des substituants  $R^1$   
ou  $R^2$  contient 5 à 9 atomes de carbone, de préférence 7 à 9  
20 atomes de carbone, et toute portion aryle des substituants  $R^1$  ou  $R^2$  contient 6, 10 ou 14 atomes de carbone, de préférence 6 ou 10 atomes de carbone.

Sous une forme de réalisation préférée, l'invention inclut les composés de formule I dans lesquels  $R^1$  représente  
25 un groupe alkyle en  $C_1-C_{10}$  à chaîne linéaire ou ramifiée (notamment un groupe alkyle en  $C_3-C_{10}$  ramifié), un groupe cycloalkyle en  $C_3-C_8$ , un groupe bicycloalkyle en  $C_5-C_9$ , un groupe (cycloalkyle en  $C_3-C_8$ )alkyle en  $C_1-C_6$ , un groupe (alcoxy en  $C_1-C_{10}$ )alkyle en  $C_1-C_6$ , un groupe halogénoalkyle  
30 en  $C_1-C_{10}$  ou un groupe phényle facultativement substitué par 1 à 3 atomes d'halogène ou groupes alkyle en  $C_1-C_{10}$  ou alcoxy en  $C_1-C_{10}$ .

Des composés de formule I préférés également sont ceux dans lesquels  $R^2$  représente un atome d'hydrogène,  
35 un groupe alkyle en  $C_1-C_{10}$  ou un groupe halogénoalkyle en  $C_1-C_{10}$ , en particulier un atome d'hydrogène.

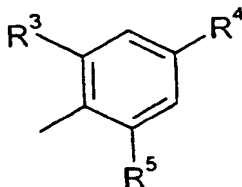
Lorsque  $R^1$  représente un groupe halogénoalkyle en  $C_1-C_{10}$ , de préférence un groupe alkyle polyfluoré, notamment un groupe 2,2,2-trifluoréthyle, un groupe 2-(1,1,1-trifluoropropyle) ou un groupe 2-(1,1,1-trifluorobutyle),  
 5  $R^2$  représente de préférence un atome d'hydrogène.

Lorsque  $R^1$  représente un groupe cycloalkyle en  $C_3-C_8$  facultativement substitué, de préférence un groupe cyclopentyle ou cyclohexyle,  $R^2$  représente de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_6$ .

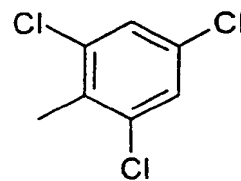
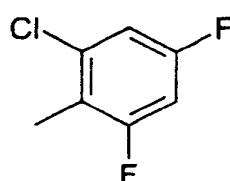
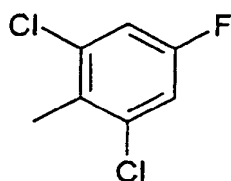
10 Sous une autre forme de réalisation préférée de l'invention,  $R^1$  et  $R^2$  forment, avec l'atome d'azote intercalaire, un hétérocycle facultativement substitué, de préférence un hétérocycle en  $C_3-C_7$  facultativement substitué, notamment un cycle de pyrrolidine, pipéridine,  
 15 tétrahydropyridine, en particulier de 1,2,3,6-tétrahydropyridine ou azépane, qui est facultativement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en  $C_1-C_{10}$ , très préféralement de 4-méthylpipéridine.

L'invention concerne en particulier les composés  
 20 de formule I dans lesquels :  $R^3$ ,  $R^4$  et  $R^5$  sont des atomes de chlore ;  $R^3$  est un atome de chlore,  $R^4$  est un atome de fluor, et  $R^5$  est un atome de fluor ou de chlore, de préférence  $R^5$  est un atome de chlore ; ou  $R^3$  et  $R^4$  sont des atomes de fluor et  $R^5$  est un atome de chlore.

25 Par conséquent, dans la formule I, le groupe phényle



représente de préférence un groupe choisi parmi





Les isomères (*R*) et (*S*) des composés de formule I ayant un centre chiral et leurs racémates et sels, N-oxydes et produits d'addition d'acide sont inclus dans le cadre de la présente invention.

- 5 Les composés selon la formule I peuvent être des huiles, des gommes ou des matières solides cireuses ou cristallines. Ils manifestent des propriétés fongicides intéressantes telles qu'une action systémique accrue et une
- 10 oïdiums comparativement aux fongicides connus. Par exemple, ils peuvent être utilisés en agriculture ou dans des domaines apparentés pour combattre des champignons phyto-
- 15 pathogènes tels que *Alternaria solani*, *Botrytis cinerea*, *Cercospora beticola*, *Cladosporium herbarum*, *Corticium rolfsii*, *Erysiphe graminis*, *Helminthosporium tritici repentis*, *Leptosphaeria nodorum*, *Micronectriella nivalis*, *Monilinia fructigena*, *Mycosphaerella ligulicola*, *Mycosphaerella pinodes*, *Piricularia oryzae*, *Rhizoctonia solani* et *Sclerotinia sclerotiorum*, *Uncinula necator*, en
- 20 particulier pour combattre *Piricularia oryzae*. Les composés de formule I selon l'invention possèdent une grande activité fongicide dans une large gamme de concentrations et ils peuvent être utilisés en agriculture sans aucune difficulté.

- De plus, les composés selon l'invention exercent
- 25 une meilleure action contre des champignons, notamment la brûlure du riz, que les fongicides classiques.

En termes d'effet contre des champignons phytopathogènes, on obtient de bons résultats avec un composé tel que défini par la formule I dans lequel :

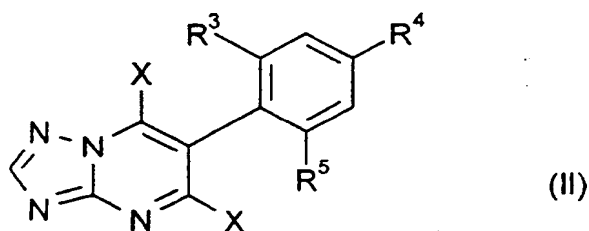
- 30 X représente un atome de chlore,  
R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène,  
R<sup>3</sup> et R<sup>5</sup> représentent des atomes de chlore, et  
R<sup>4</sup> représente un atome de chlore ou de fluor.

- En considérant l'effet contre des champignons
- 35 phytopathogènes, on obtient des résultats particulièrement bons en utilisant, par exemple, les composés de formule I suivants :

- [5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo-  
[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]cyclopentylamine ;
- [5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-7-(4-méthyl-  
pipéridine-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine ;
- 5 • [5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo-  
[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]-(2,2,2-trifluoréthyl)amine ;
- [5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo-  
[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]-(1,1,1-trifluoroprop-2-yl)amine ;
- [5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo-  
10 [1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]diéthylamine ;
- [5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo-  
[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]isopropylamine ;
- sec-butyl-[5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-  
[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- 15 • bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-[5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluoro-  
phényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- [5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-[1,2,4]triazolo-  
[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]cyclopentylamine ;
- [5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-7-(4-méthyl-  
20 pipéridine-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine ;
- [5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-[1,2,4]triazolo-  
[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]-(2,2,2-trifluoréthyl)amine ;
- [5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-[1,2,4]triazolo-  
[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]-(1,1,1-trifluoroprop-2-yl)amine ;
- 25 • [5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-[1,2,4]triazolo-  
[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]diéthylamine ;
- [5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-[1,2,4]triazolo-  
[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]isopropylamine ;
- sec-butyl-[5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-  
30 [1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-[5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluoro-  
phényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- but-2-yl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]-  
triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- 35 • isopropyl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]-  
triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;

- [5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-7-(3-méthylpipéridine-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine ;
- cyclopentyl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]-triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- 5 • [5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-7-(4-méthylpipéridine-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine ;
- diéthyl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]-triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- norborn-2-yl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]-
- 10 triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- cyclopropyl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]-triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- 2,2,2-trifluoréthyl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- 15 • N-éthyl-N-2-méthylallyl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ; et
- 1,1,1-trifluoroprop-2-yl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine.

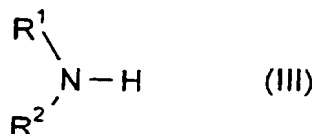
La présente invention fournit en outre un procédé  
 20 pour la préparation d'un composé de formule I tel que défini ci-dessus, qui consiste à traiter un composé de formule II



dans laquelle

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et X sont tels que définis pour la  
 formule I ;

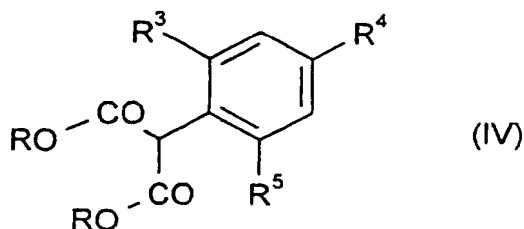
25 avec une amine de formule III



dans laquelle

$R^1$  et  $R^2$  sont tels que définis pour la formule I.

Les composés de formule II sont nouveaux et peuvent être préparés en faisant réagir le 3-amino-1,2,4-triazole  
5 avec un ester d'acide malonique à substituant 2-(2,4,6-tri-  
halogénophényle) de formule IV



dans laquelle  $R^3$ ,  $R^4$  et  $R^5$  sont tels que définis pour la  
formule I, R représente un groupe alkyle, de préférence un  
groupe alkyle en  $C_1$ - $C_6$ , notamment méthyle ou éthyle, dans  
10 des conditions alcalines, de préférence en utilisant des  
amines tertiaires à haut point d'ébullition, par exemple  
la tri-*n*-butylamine.

La 5,7-dihydroxy-6-(2,4,6-trihalogénophényl)-  
triazolopyrimidine résultante est ensuite traitée avec  
15 un agent d'halogénéation, de préférence avec un agent de  
bromation ou de chloration tel que l'oxybromure de phosphore  
ou l'oxychlorure de phosphore, sans solvant ou en présence  
d'un solvant. La réaction est avantageusement conduite à une  
température comprise entre 0°C et 150°C, la température de  
20 réaction préférée étant de 80°C à 125°C.

Les composés de formule IV sont de préférence  
préparés par la réaction de 2,4,6-trihalogénobromobenzène  
avec des sodium-malonates de dialkyle en présence d'un sel  
de cuivre-I, par exemple comme l'enseignent J. Setsume et  
25 coll., *Chemistry Letters*, pages 367-370, 1981.

Par conséquent, l'invention concerne les nouveaux  
intermédiaires de formule II, notamment la 5,7-dichloro-  
6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine,  
la 5,7-dichloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]-  
30 triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine et la 5,7-dichloro-6-(2-chloro-

4,6-difluorophényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine, les (2,4,6-trihalogénophényl)malonates de dialkyle de formule IV correspondants ; et les 5,7-dihydroxy-6-(2,4,6-trihalogénophényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidines correspondantes.

5           La réaction entre les 5,7-dihalogéno-6-(2,4,6-trihalogénophényl)triazolopyrimidines de formule II et l'amine de formule III est de préférence conduite en présence d'un solvant. Des solvants appropriés comprennent des éthers tels que le dioxanne, l'éther de diéthyle et, en particulier,  
10 le tétrahydrofuranne, des hydrocarbures halogénés tels que le dichlorométhane et des hydrocarbures aromatiques tels que le toluène. La réaction est convenablement conduite à une température comprise dans l'intervalle approximatif de 0°C à 70°C, la température de réaction préférée étant de 10°C  
15 à 35°C. Il est également préférable que la réaction soit conduite en présence d'une base. Des bases appropriées comprennent des amines tertiaires telles que la triéthylamine, et des bases minérales telles que le carbonate de potassium ou le carbonate de sodium. En variante, un excès  
20 du composé de formule III peut servir de base.

En raison de leur excellente activité, les composés de formule I peuvent être utilisés dans la culture de toutes les plantes pour lesquelles une infection par des champignons phytopathogènes est indésirable, par exemple les céréales,  
25 les solanacées cultivées, les légumes, les légumineuses, les pommiers, la vigne.

L'invention fournit en outre une composition fongicide qui comprend un ingrédient actif qui est au moins un composé de formule I tel que défini ci-dessus et un ou  
30 plusieurs supports. Il est également fourni un procédé de fabrication d'une telle composition, qui consiste à mettre en association un composé de formule I avec le ou les supports. Une telle composition peut contenir un seul ingrédient actif ou un mélange de plusieurs ingrédients  
35 actifs de la présente invention. Il est également envisagé que des isomères différents ou des mélanges d'isomères

puissent avoir des degrés ou spectres d'activité différents et, ainsi, les compositions peuvent comprendre des isomères individuels ou des mélanges d'isomères.

Une composition selon l'invention contient de  
5 préférence 0,5 % à 95 % en poids (% p/p) d'ingrédient actif.

Un support dans une composition selon l'invention est n'importe quelle matière avec laquelle l'ingrédient actif peut être formulé afin de faciliter l'application au site à traiter (qui peut être par exemple une plante,  
10 une graine, la terre ou l'eau où pousse une plante), ou afin de faciliter le stockage, le transport ou la manipulation. Un support peut être un solide ou un liquide, y compris une matière qui est normalement un gaz, mais qui a été comprimée pour former un liquide.

15 Les compositions peuvent être fabriquées par des techniques bien établies, par exemple sous forme de concentrés en émulsion ou émulsionnables, solutions, émulsions dans l'huile dans l'eau, poudres mouillables, poudres solubles, concentrés en suspension, poudres pour poudrage,  
20 granulés, granulés dispersables dans l'eau, produits pour aérosol, microcapsules, gels, comprimés et autres types de formulations. Ces techniques peuvent comprendre un mélange et/ou un broyage intensif des ingrédients actifs avec d'autres substances telles que des charges, solvants, supports solides, composés tensio-actifs (agents tensio-actifs) et facultativement des agents auxiliaires et/ou adjuvants solides et/ou liquides. Le mode d'application, par exemple la pulvérisation, l'atomisation, la dispersion ou le déversement, peut être choisi, de même que les compositions,  
25 30 selon les objectifs souhaités et les circonstances particulières.

Les solvants qui conviennent dans la pratique de la présente invention comprennent des hydrocarbures aromatiques, par exemple Solvesso® 200, des naphtalènes substitués, des  
35 esters d'acide phtalique tels que le phtalate de dibutyle ou de dioctyle, des hydrocarbures aliphatiques, par exemple

le cyclohexane ou des paraffines, des alcools et des glycols ainsi que leurs éthers et esters, par exemple l'éthanol, les éthers mono- et diméthyliques d'éthylène-glycol, des cétones telles que la cyclohexanone, des solvants fortement polaires  
5 tels que la N-méthyl-2-pyrrolidone ou la  $\gamma$ -butyrolactone, des (alkyle supérieur)pyrrolidones, par exemple la *n*-octyl-pyrrolidone ou la cyclohexylpyrrolidone, des esters d'huiles végétales époxydées, par exemple un ester d'huile de coprah ou de soja méthylée, et l'eau. Des mélanges de différents  
10 solvants sont souvent appropriés.

Les supports solides, qui peuvent être utilisés dans les poudres pour poudrage, les poudres mouillables, les granulés dispersables dans l'eau ou les granulés, peuvent être des charges minérales telles que la calcite,  
15 le talc, le kaolin, la montmorillonite ou l'attapulгите. Les propriétés physiques peuvent être améliorées par l'addition de gel de silice très dispersé ou de polymères. Les supports pour granulés peuvent être une matière poreuse, par exemple la pierre ponce, le kaolin, la sépiolite, la bentonite ; des  
20 supports non adsorbants peuvent être la calcite ou le sable. De plus, on peut utiliser une multitude de matières organiques ou minérales préalablement granulées, comme la dolomite ou des résidus végétaux broyés.

Les compositions pesticides sont souvent formulées  
25 et transportées sous une forme concentrée qui est ensuite diluée par l'utilisateur avant l'application. La présence de petites quantités d'un support qui est un agent tensio-actif facilite cette opération de dilution. Ainsi, de préférence, au moins un support est un agent tensio-actif dans une  
30 composition selon l'invention. Par exemple, la composition peut contenir deux ou plusieurs supports, dont l'un au moins est un agent tensio-actif.

Les agents tensio-actifs peuvent être des substances non ioniques, anioniques, cationiques ou zwitterioniques,  
35 de préférence ayant de bonnes propriétés de dispersion,

d'émulsionnement et de mouillage, en fonction de la nature du composé de formule I qui doit être formulé. Les agents tensio-actifs peuvent également inclure des mélanges d'agents tensio-actifs individuels.

- 5 Les poudres mouillables de la présente invention contiennent convenablement environ 5 à 90 % en poids d'ingrédient actif et, en plus d'un support inerte solide, environ 3 à 10 % en poids d'agents dispersants et mouillants et environ 0 à 10 % en poids d'un ou plusieurs stabilisants  
10 et/ou autres additifs tels que des agents de pénétration ou des adhésifs. Les poudres pour poudrage peuvent être formulées sous forme d'un concentré en poudre fine ayant une composition similaire à celle d'une poudre mouillable, mais sans dispersant, et peuvent être diluées sur le terrain  
15 avec un autre support solide pour préparer une composition contenant environ 0,5 à 10 % en poids d'ingrédient actif. Les granulés dispersables dans l'eau et les granulés ont convenablement une taille d'environ 0,15 mm à 2,0 mm et peuvent être préparés par diverses techniques connues dans  
20 la technologie. En général, ces granulés contiennent environ 0,5 à 90 % en poids d'ingrédient actif et environ 0 à 20 % en poids d'additifs tels qu'un stabilisant, des agents tensio-actifs, des agents de libération lente et des liants. Les concentrés émulsionnables de la présente invention  
25 contiennent convenablement, en plus d'un solvant ou d'un mélange de solvants, environ 1 à 80 % en poids/volume (p/v) d'ingrédient actif, environ 2 à 20 % en poids/volume d'émulsifiants et environ 0 à 20 % en poids/volume d'autres additifs tels que des stabilisants, des agents de pénétra-  
30 tion et des inhibiteurs de corrosion. Les concentrés en suspension peuvent être broyés pour former un produit fluide stable ne se sédimentant pas, et ils contiennent de préférence environ 5 à 75 % en poids/volume d'ingrédient actif, environ 0,5 à 15 % en poids/volume de dispersants, environ  
35 0,1 à 10 % en poids/volume d'agents de suspension tels que des colloïdes protecteurs et des agents de thixotropie,



environ 0 à 10 % en poids/volume d'autres additifs tels que des agents antimousse, des inhibiteurs de corrosion, des stabilisants, des agents de pénétration et des adhésifs, et de l'eau ou un liquide organique dans lequel l'ingrédient  
5 actif est sensiblement insoluble ; certains solides organiques ou sels minéraux peuvent être présents à l'état dissous dans la formulation pour aider à éviter une sédimentation et une cristallisation ou comme agents antigel.

Les dispersions et émulsions aqueuses, par exemple  
10 des compositions obtenues en diluant le produit formulé selon l'invention avec de l'eau, entrent également dans le cadre de l'invention.

La durée de l'activité protectrice exercée par les composés de la présente invention peut être améliorée  
15 en utilisant un support qui assure une libération lente des composés pesticides dans l'environnement d'une plante devant être protégée.

L'activité biologique de l'ingrédient actif peut également être accrue en introduisant un adjuvant dans une  
20 dilution à pulvériser de l'ingrédient actif. Un adjuvant est défini ici comme une substance qui peut accroître l'activité biologique d'un ingrédient actif, mais qui n'est sensiblement pas biologiquement active par elle-même. L'adjuvant peut être inclus dans la formulation en tant qu'ingrédient  
25 associé ou support, ou peut être ajouté au réservoir de pulvérisateur en même temps que la formulation contenant l'ingrédient actif.

Pour plus de commodité, les compositions peut être de préférence sous une forme concentrée, alors que l'utilisateur final utilise généralement des compositions diluées.  
30 Les compositions peuvent être diluées jusqu'à une concentration d'environ 0,001 % d'ingrédient actif, de préférence pour une dose comprise dans l'intervalle approximatif de 0,01 à 10 kg de i.a./ha.

35 Des exemples de formulations selon l'invention sont les suivants :

Concentré en émulsion (CE)

Ingrédient actif	Composé de l'Exemple 5	30 % (p/v)
Émulsifiant(s)	Atlox® 4856 B/Atlox® 4858 B <sup>1)</sup> (mélange contenant un alkyl- arylsulfonate de calcium, des éthoxylats d'alcools gras et des composés aromatiques légers/mélange contenant un alkylarylsulfonate de calcium, des éthoxylats d'alcools gras et des composés aromatiques légers)	5 % (p/v)
5 Solvant	Shellsol® A <sup>2)</sup> (mélange d'hydrocarbures aromatiques en C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> )	jusqu'à 1000 ml

Concentré en suspension (CS)

Ingrédient actif	Composé de l'Exemple 5	50 % (p/v)
10 Agent dispersant	Soprophor® FL <sup>3)</sup> (sel d'amine de phosphate d'éther polyarylphénylique de polyoxyéthylène)	3 % (p/v)
Agent antimousse	Rhodorsil® 422 <sup>3)</sup> (émulsion aqueuse non ionique de polydiméthylsiloxanes)	0,2 % (p/v)
Agent de structure	Kelzan® S <sup>4)</sup> (gomme de xanthane)	0,2 % (p/v)
15 Agent antigel	Propylène-glycol	5 % (p/v)

Agent biocide	Proxel <sup>®5)</sup> (solution aqueuse de dipropylène-glycol contenant 20 % de 1,2-benzisothiazoline- 3-one)	0,1 % (p/v)
---------------	---	-------------

Eau		jusqu'à 1000 ml
-----	--	--------------------

Poudre mouillable (PM)

5

Ingrédient actif	Composé de l'Exemple 11	60 % (p/p)
------------------	-------------------------	------------

Agent mouillant	Atlox <sup>®</sup> 4995 <sup>1)</sup> (éther alkylique de polyoxyéthylène)	2 % (p/p)
-----------------	--	-----------

10 Agent dispersant	Witcosperse <sup>®</sup> D-60 <sup>6)</sup> (mélange de sels de sodium d'acide naphtalène-sulfonique condensé et d'alkylaryl- polyoxyacétates)	3 % (p/p)
---------------------	--	-----------

Support/ charge	Kaolin	35 % (p/p)
--------------------	--------	------------

Granulés dispersables dans l'eau (GE)

15 Ingrédient actif	Composé de l'Exemple 11	50 % (p/p)
---------------------	-------------------------	------------

Dispersant/ liant	Witcosperse <sup>®</sup> D-450 <sup>6)</sup> (mélange de sels de sodium d'acide naphtalène-sulfonique condensé et d'alkylsulfonates)	8 % (p/p)
----------------------	---	-----------

Agent mouillant	Morwet® EFW <sup>6)</sup> (produit de condensation de formaldéhyde)	2 % (p/p)
Agent antimousse	Rhodorsil® EP 6703 <sup>3)</sup> (silicone encapsulée)	1 % (p/p)
5 Désintégrant	Agrimer® ATF <sup>7)</sup> (homopolymère réticulé de N-vinyl-2-pyrrolidone)	2 % (p/p)
Support/ charge	Kaolin	35 % (p/p)

1) fourni dans le commerce par ICI Surfactants  
2) fourni dans le commerce par Deutsche Shell AG  
10 3) fourni dans le commerce par Rhône-Poulenc  
4) fourni dans le commerce par Kelco Co.  
5) fourni dans le commerce par Zeneca  
6) fourni dans le commerce par Witco  
7) fourni dans le commerce par International Speciality  
15 Products

Les compositions de la présente invention peuvent être appliquées aux plantes ou à leur environnement, simultanément ou successivement à d'autres substances actives. Ces autres substances actives peuvent être des engrais, des agents fournissant des oligo-éléments, ou d'autres préparations qui influent sur la croissance des plantes. Il peut également s'agir d'herbicides sélectifs, insecticides, fongicides, bactéricides, nématocides, algicides, molluscicides, rodenticides, virucides, composés conférant de la résistance aux plantes, agents de lutte biologique tels que des virus, des bactéries, des nématodes, des champignons et d'autres microorganismes, répulsifs contre les oiseaux et animaux, et régulateurs de croissance végétale, ou des mélanges de plusieurs de ces préparations,

si nécessaire avec d'autres matières de support classiquement utilisées dans la technique préparatoire, des agents tensio-actifs ou d'autres additifs qui facilitent l'application.

5           En outre, l'autre pesticide peut avoir un effet synergique sur l'activité pesticide du composé de formule I.

          L'autre composé fongicide peut être, par exemple, un composé qui est également capable de combattre des maladies de céréales (par exemple du blé), par exemple celles causées  
10 par des espèces de *Erysipha*, *Puccinia*, *Septoria*, *Gibberella* et *Helminthosporium*, des maladies transmises par les graines et la terre, et des mildious et oïdiums sur la vigne, le mildiou et la maladie des taches brunes sur solanacées cultivées, et l'oïdium et la tavelure du pommier, etc. Ces  
15 mélanges de fongicides peuvent avoir un plus large spectre d'activité que le composé de formule I seul. De plus, l'autre fongicide peut exercer un effet synergique sur les activités fongicides du composé de formule I.

          Des exemples des autres composés fongicides sont les  
20 suivants : AC 382042, alanycarbe, aldimorphe, ampropylfos, andoprim, anilazine, azaconazole, azafénidine, azoxystrobine, benalaxyl, benomyl, béthoxazine, binapacryl, bitertanol, blasticine S, bouillie bordelaise, bromuconazole, bupirimate, captafol, captane, carbendazime, carboxine, carpropamide,  
25 chlorbenzthiazon, chlorothalonil, chlozolate, composés contenant du cuivre tels que l'oxychlorure de cuivre et le sulfate de cuivre, cycloheximide, cymoxanil, cypofurame, cyproconazole, cyprodinil, dichlofluanide, dichlone, dichlorane, diclobutrazole, diclocymet, diclomezine,  
30 diéthofencarbe, difénoconazole, diflumétorim, diméthirimol, diméthomorphe, diniconazole, dinocap, ditalimfos, dithianon, dodémorphe, dodine, édifenphos, époxiconazole, étaconazole, éthaboxame, éthirimol, étridiazole, famoxadone, fénanidone, fénapanil, fénarimol, fenbuconazole, fenfurame, fenhexamide,  
35 fenpiclonil, fenpropidine, fenpropimorphe, fentine, acétate de fentine, hydroxyde de fentine, férimzone, fluaziname,

fludioxonil, flumetover, fluquinconazole, flusilazole, flusulfamide, flutolanil, flutriafol, folpet, fosétyl-aluminium, fubéridazole, furalaxyl, furametpyr, guazatine, hexaconazole, imazalil, iminoctadine, ipconazole, iprodione, 5 iprovalicarbe, ISK-916, isoprothiolane, kasugamycine, kitazine P, krésoxime-méthyl, mancozèbe, manèbe, mépanipyrin, mépronil, métalaxyl, metconazole, méthfuroxame, myclobutanil, néoazozine, diméthylldithiocarbamate de nickel, nitrothal-isopropyle, nuarimol, ofurace, composés organiques du 10 mercure, oxadixyl, oxpoconazole, oxycarboxine, penconazole, pencycuron, oxyde de phénazine, phtalide, picoxystrobine, polyoxine D, polyrame, probénazole, prochloraz, procymidione, propamocarbe, propiconazole, propinèbe, pyrazophos, pyrifénox, pyriméthanil, pyroquilon, pyroxyfur, chino- 15 méthionate, quinoxylène, quintozène, RH-7281, silthiopham (MON-65500), spiroxamine, SSF-126, SSF-129, streptomycine, soufre, tébuconazole, técloftalame, tecnazène, tétraconazole, thiabendazole, thifluzamide, thiophanate-méthyl, thirame, tolclofos-méthyl, tolylfluanide, triadiméfon, triadiménol, 20 triazbutil, triazoxide, tricyclazole, tridémorphe, trifloxy-strobine, triflumizole, triforine, triticonazole, validamycine A, vinclozoline, XRD-563, zarilamide, zinèbe et zirame.

De plus, les formulations d'association selon 25 l'invention peuvent contenir au moins un composé de formule I et l'un quelconque des agents de lutte biologique de classes telles que les suivantes : virus, bactéries, nématodes, champignons et autres microorganismes qui sont capables de combattre des insectes, mauvaises herbes ou maladies de 30 plantes ou de conférer aux plantes une résistance d'hôte. Des exemples de ces agents de lutte biologique sont : *Bacillus thuringiensis*, *Verticillium lecanii*, *Autographica californica* NPV, *Beauveria bassiana*, *Ampelomyces quisqualis*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas chlororaphis*, *Pseudomonas* 35 *fluorescens*, *Streptomyces griseoviridis* et *Trichoderma harzianum*.

En outre, les formulations selon l'invention peuvent contenir au moins un composé de formule I et un agent chimique qui confère aux plantes une résistance systémique acquise, tel que l'acide isonicotinique ou ses dérivés,  
5 l'acide 2,2-dichloro-3,3-diméthylcyclopropylcarboxylique ou BION.

Les composés de formule I peuvent être mélangés avec de la terre, de la tourbe ou autre milieu d'enracinement pour la protection des plantes contre des maladies  
10 fongiques transmises par les semences, la terre ou les feuilles.

L'invention propose encore l'utilisation comme fongicide d'un composé de formule I ou d'une composition telle que définie ci-dessus, et un procédé pour combattre  
15 un champignon en un site (qui consiste à traiter le site, qui peut être par exemple des plantes sujettes ou soumises à une attaque fongique, des semences de ces plantes ou le milieu dans lequel ces plantes poussent ou doivent pousser) avec un tel composé ou une telle composition.

20 La présente invention trouve une large applicabilité dans la protection des plantes cultivées et des plantes ornementales contre une attaque fongique. Des plantes cultivées représentatives qui peuvent être protégées comprennent la vigne, les céréales telles que le blé et  
25 l'orge, le riz, la betterave à sucre, les arbres fruitiers, l'arachide, la pomme de terre, les légumes et la tomate. La durée de la protection dépend normalement du composé individuel choisi ainsi que de divers facteurs externes tels que le climat, dont l'effet peut être atténué par l'utili-  
30 sation d'une formulation appropriée.

Les exemples suivants illustrent davantage la présente invention. Il doit cependant être entendu que l'invention n'est pas limitée aux exemples particuliers donnés ci-dessous.

Exemple 1Préparation du 1-bromo-2,6-dichloro-4-fluorobenzène

On ajoute 0,6 mol de brome en 2 heures à un mélange de 1,3-dichloro-5-fluorobenzène (0,6 mol) et de poudre de fer. Le mélange réactionnel brun est agité pendant 16 heures à la température ambiante puis lavé avec du dichlorométhane et de l'eau. La phase organique est séparée, lavée avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et déshydratée sur sulfate de sodium anhydre. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est recristallisé dans l'éthanol pour donner 61 g du produit sous forme d'une poudre blanche ayant un point de fusion de 83°C.

Exemple 2Préparation du (2,6-dichloro-4-fluorophényl)malonate15 de diéthyle

On ajoute 0,49 mol de malonate de diéthyle en 2 heures à un mélange d'hydruure de sodium (0,51 mol) et de 1,4-dioxanne (140 ml) entre 55 et 60°C. Le mélange est agité pendant 10 minutes à 55°C et l'on ajoute 0,05 mol de bromure de cuivre-I. Après 15 minutes, on ajoute un mélange de 1-bromo-2,6-dichloro-4-fluorobenzène (0,25 mol) et de 1,4-dioxanne (10 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 15 heures et refroidi à 15°C. On ajoute lentement 35 ml d'acide chlorhydrique 12N entre 15 et 20°C. Le précipité est séparé par filtration. Le filtrat est extrait à l'éther de diéthyle. La phase organique est séparée, déshydratée sur sulfate de sodium anhydre et filtrée. Le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner 44 g du produit sous forme de cristaux jaunes ayant un point de fusion de 170°C. Le (2-chloro-4,6-difluorophényl)malonate de diéthyle est obtenu d'une façon analogue.

Exemple 3Préparation de la 5,7-dihydroxy-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine

Un mélange de 3-amino-1,2,4-triazole (0,15 mol), de (2,6-dichloro-4-fluorophényl)malonate de diéthyle (obtenu



dans l'Exemple 2) et de tributylamine (0,15 mol) est chauffé au reflux à 180°C pendant six heures. Le mélange réactionnel est refroidi à 70°C. On ajoute une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (13,6 g/200 ml de H<sub>2</sub>O) et le mélange  
5 réactionnel est agité pendant 30 minutes. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite à l'éther de diéthyle. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique concentré. Un précipité blanc est recueilli par filtration et séché pour donner 40,6 g du produit ayant  
10 un point de fusion de 267°C.

#### Exemple 4

##### Préparation de la 5,7-dichloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine

Un mélange de 5,7-dihydroxy-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine (0,14 mol,  
15 obtenue dans l'Exemple 3) et d'oxychlorure de phosphore (110 ml) est chauffé au reflux à 120°C pendant huit heures. L'oxychlorure de phosphore est partiellement éliminé par distillation. Le résidu est versé dans un mélange de dichlorométhane et d'eau. La phase organique est séparée, déshydratée sur sulfate de sodium anhydre et filtrée. Le filtrat est concentré sous vide, puis appliqué sur une  
20 colonne de chromatographie instantanée. La colonne est ensuite éluée avec un mélange éther de diéthyle/éther de pétrole (1:2 en volume) pour donner 17 g d'une poudre jaune ayant un point de fusion de 149°C. La 5,7-dichloro-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-1,2,4-triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine ayant un  
25 point de fusion de 124°C est obtenue d'une façon analogue.

#### Exemple 5

##### Préparation de la 5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-7-(4-méthylpipéridine-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine

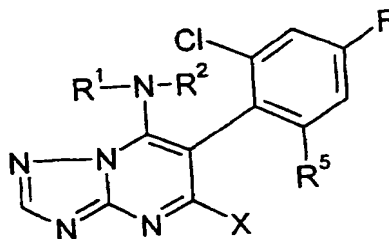
Un mélange de 4-méthylpipéridine (3,0 mmoles), de triéthylamine (3,0 mmoles) et de dichlorométhane (10 ml) est ajouté à un mélange de 5,7-dichloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine (3,0 mmoles)  
35 et de dichlorométhane (30 ml) sous agitation. Le mélange

réactionnel est agité pendant 16 heures à la température ambiante, puis lavé avec de l'acide chlorhydrique 1N. La phase organique est séparée, déshydratée sur sulfate de sodium anhydre et filtrée. Le filtrat est évaporé sous  
 5 pression réduite pour donner 1,05 g d'une poudre jaune ayant un point de fusion de 169°C.

#### Exemples 6 à 20

Les composés des exemples suivants (Tableau I : structure et point de fusion) sont synthétisés d'une façon  
 10 analogue à l'Exemple 5.

TABLEAU I



Exemple	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	Point de fusion (°C)
6	cyclopentyle	H	Cl	146
7	2,2,2-trifluoréthyle	H	Cl	202
15 8	éthyle	éthyle	Cl	142
9	isopropyle	H	Cl	182
10 10	2-butyle	H	Cl	157
11	norborn-2-yle	H	Cl	208
12	cyclopentyle	H	F	126
20 13	isopropyle	H	F	105
14	éthyle	éthyle	F	135
15	2,2,2-trifluoréthyle	H	F	203
16	1,1,1-trifluoroprop-2-yle	H	F	220

TABLEAU 1 (suite)

Exemple	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	Point de fusion (°C)
17	1,1,1-trifluoroprop-2-yle	H	Cl	
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		F	
19	2-butyle	H	F	
20	norborn-2-yle	H	F	

Exemple 21Préparation du 2,4,6-trichlorophénylmalonate de diéthyle

On ajoute en 3 heures 6,21 mol de malonate de diéthyle à un mélange d'hydrure de sodium (5,13 mol) et de 1,4-dioxanne (1400 ml) entre 55 et 60°C. Le mélange est agité pendant 10 minutes à 55°C et l'on ajoute 0,5 mol de bromure de cuivre-I. On ajoute un mélange de 2,4,6-trichlorobromobenzène (2,50 mol) et de 1,4-dioxanne (600 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 14 heures et refroidi à 15°C. On ajoute lentement 350 ml d'acide chlorhydrique 12N entre 15 et 20°C. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (250 ml) et du toluène (200 ml). Les phases organiques rassemblées sont concentrées sous vide. Le résidu est filtré sur gel de silice, lavé avec un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (15:1) et le solvant est éliminé par distillation. Le résidu est distillé sous vide pour donner 540 g du produit sous forme d'un solide blanc, 144-150°C à 40 Pa.

Exemple 22Préparation de la 5,7-dichloro-(2,4,6-trichlorophényl)-1,2,4-triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine

Un mélange de 3-amino-1,2,4-triazole (0,15 mol), de 2,4,6-trichlorophénylmalonate de diéthyle (0,15 mol, obtenu dans l'Exemple 21) et de tributylamine (0,15 mol) est

chauffé à 170°C et l'éthanol formé au cours de la réaction est éliminé par distillation. Ensuite, le mélange réactionnel est refroidi à 130°C et l'on ajoute 0,45 mol d'oxychlorure de phosphore en 30 minutes. Le mélange réactionnel est  
 5 chauffé au reflux pendant 6 heures. On ajoute lentement 1,5 litre d'un mélange d'eau et de toluène (6:5). La phase organique est séparée, lavée avec une solution d'acide chlorhydrique dilué et de l'eau, déshydratée et concentrée sous vide pour donner une huile visqueuse brune (45 g) qui  
 10 contient 85 % du produit du titre.

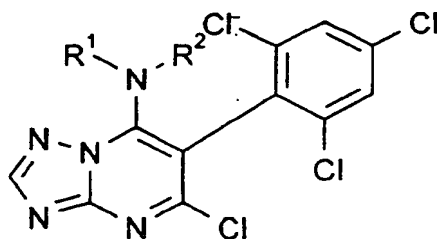
#### Exemple 23

Un mélange de N,N-diéthylamine (1,4 mmol), de triéthylamine (1,4 mmol) et de dichlorométhane (10 ml) est ajouté à un mélange de 5,7-dichloro-(2,4,6-trichlorophényl)-  
 15 1,2,4-triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine (1,4 mmol) et de dichlorométhane (30 ml) sous agitation. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à la température ambiante, puis lavé deux fois avec de l'acide chlorhydrique 1N et une fois à l'eau. La phase organique est séparée, déshydratée sur  
 20 sulfate de sodium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Un traitement de l'huile brun clair résultante avec 50 ml d'éther de *tert*-butyle et de méthyle donne des cristaux beiges ayant un point de fusion de 199-201°C.

#### 25 Exemples 24 à 33

Les composés des exemples suivants (Tableau II ; structure et point de fusion) sont synthétisés d'une façon analogue à l'Exemple 23.

TABLEAU II



Exemple	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Point de fusion (°C)
24	2-butyle	H	huile
25	isopropyle	H	huile
26	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		huile
27	cyclopentyle	H	160
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		220
29	norborn-2-yle	H	155
30	cyclopropyle	H	huile
31	2,2,2-trifluoréthyle	H	huile
32	2-méthylallyle	éthyle	
33	1,1,1-trifluoroprop-2-yle	H	

### Études biologiques

#### Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice des Composés Examinés dans l'Essai de Dilution en Série

La valeur de CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) qui indique la plus basse concentration de l'ingrédient actif dans le milieu de croissance qui provoque une inhibition totale de croissance mycélienne, est déterminée par des essais de dilution en série en utilisant des plaques de microtitrage à 24 ou 48 puits par plaque. La dilution des composés examinés dans la solution nutritive et la distribution dans les puits sont effectuées par un appareil de traitement automatique d'échantillons TECAN RSP 5000. On utilise les concentrations de composé examiné suivantes :

0,04, 0,10, 0,20, 0,39, 0,78, 1,56, 3,13, 6,25, 12,50, 25,00, 50,00 et 100,00 µg/ml (en variante, on utilise une concentration de départ de 5,00 ppm avec 12 dilutions en série). Pour préparer la solution nutritive, on mélange du mélange du jus de légume V8 (333 ml) avec du carbonate

de calcium (4,95 g), le mélange est centrifugé, le surnageant (200 ml) est dilué avec de l'eau (800 ml) et autoclavé à 121°C pendant 30 min.

Les inoculums respectifs (*Alternaria solani*, ALTESO ;  
5 *Botrytis cinerea*, BOTRCI ; *Cochliobulus sativus*, COCHSA ;  
*Magnamorthe grisea* f. sp. *Oryzae*, PYRIOR ; *Rhizoctonia solani* RHIZSO ; sont ajoutés aux puits sous forme de suspensions de spores (50 ml ;  $5 \times 10^5$ /ml) ou de tranches de gélose (6 mm) d'une culture du champignon sur gélose.

10 Après 6 à 12 jours d'incubation aux températures appropriées (18-25°C), les valeurs de CMI sont déterminées par examen visuel des plaques (Tableaux III et IV).

TABLEAU III

Ex. N°	ALTESO	BOTRCI	COCHSA	PYRIOR	RHIZSO
5	0,39	0,39	0,78	0,04	12,5
6	0,78	3,13	25	0,1	50
7	3,13	6,25	>100	0,1	25
8	0,78	0,78	>100	0,04	0,78
9	12,5	12,5	>100	0,78	25

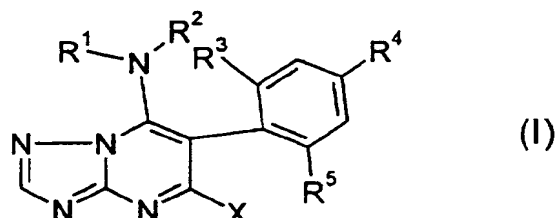
20

TABLEAU IV

Exemple N°	PYRIOR
23	0,10
24	1,56
25	0,39
26	0,10
27	0,20
28	0,10
29	0,39
30	1,56
31	0,04

REVENDEICATIONS

1. Composé caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule I



dans laquelle

5  $R^1$  et  $R^2$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, alcadiényle, halogénoalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, bicycloalkyle ou hétérocyclyle facultativement substitué, ou bien

10  $R^1$  et  $R^2$  forment, avec l'atome d'azote intercalaire, un hétérocycle facultativement substitué ;

$R^3$ ,  $R^4$  et  $R^5$  représentent chacun indépendamment un atome de fluor ou un atome de chlore, à condition qu'au moins l'un de  $R^3$ ,  $R^4$  et  $R^5$  soit un atome de chlore ; et

15 X représente un atome d'halogène.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

$R^1$  représente un groupe alkyle en  $C_1-C_6$ , halogénoalkyle en  $C_1-C_6$  ou alcényle en  $C_2-C_6$  à chaîne linéaire ou ramifiée, ou un groupe cycloalkyle en  $C_3-C_6$  ou bicycloalkyle en  $C_5-C_9$ , et

$R^2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_6$ , ou bien

25  $R^1$  et  $R^2$  forment, avec l'atome d'azote intercalaire, un hétérocycle ayant 5 ou 6 atomes de carbone, facultativement substitué par un ou deux groupes alkyle en  $C_1-C_6$ .

3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que  $R^2$  représente un atome d'hydrogène.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 3, caractérisé en ce que l'un de  $R^3$ ,  $R^4$  et  $R^5$  représente un atome de fluor et les deux autres représentent des atomes de chlore.

5 5. Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce que  $R^3$  et  $R^5$  représentent des atomes de chlore.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 3, caractérisé en ce que  $R^3$  représente un atome de chlore et  $R^4$  et  $R^5$  représentent des atomes de fluor.

10 7. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

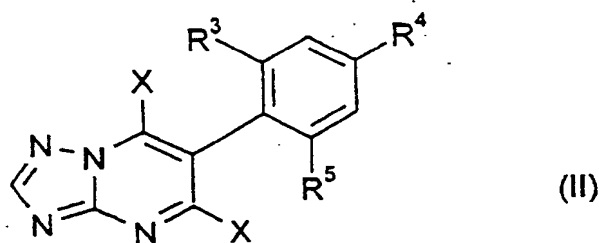
- [5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo-[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]cyclopentylamine ;
- [5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-7-(4-méthyl-  
15 pipéridine-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine ;
- [5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo-[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]-(2,2,2-trifluoréthyl)amine ;
- [5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo-[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]-(1,1,1-trifluoroprop-2-yl)amine ;
- 20 • [5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo-[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]diéthylamine ;
- [5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo-[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]isopropylamine ;
- *sec*-butyl-[5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-  
25 [1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-[5-chloro-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- [5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-[1,2,4]triazolo-[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]cyclopentylamine ;
- 30 • [5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-7-(4-méthyl-pipéridine-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine ;
- [5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-[1,2,4]triazolo-[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]-(2,2,2-trifluoréthyl)amine ;
- [5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-[1,2,4]triazolo-  
35 [1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]-(1,1,1-trifluoroprop-2-yl)amine ;



- [5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-[1,2,4]triazolo-  
[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]diéthylamine ;
- [5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-[1,2,4]triazolo-  
[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]isopropylamine ;
- 5 • *sec*-butyl-[5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-  
[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-[5-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluoro-  
phényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- but-2-yl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]-  
10 triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- isopropyl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]-  
triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- [5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-7-(3-méthylpipéridine-  
1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine ;
- 15 • cyclopentyl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]-  
triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- [5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-7-(4-méthylpipéridine-  
1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine ;
- diéthyl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]-  
20 triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- norborn-2-yl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]-  
triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- cyclopropyl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]-  
triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- 25 • 2,2,2-trifluoréthyl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichlorophényl)-  
[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;
- N-éthyl-N-2-méthylallyl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichloro-  
phényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine ;  
et
- 30 • 1,1,1-trifluoroprop-2-yl-[5-chloro-6-(2,4,6-trichloro-  
phényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine-7-yl]amine.

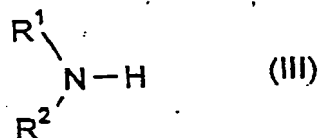
8. Procédé pour la préparation d'un composé de  
formule I tel que défini dans l'une quelconque des revendi-  
cations 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend  
35 la réaction d'un composé de formule II

33



dans laquelle

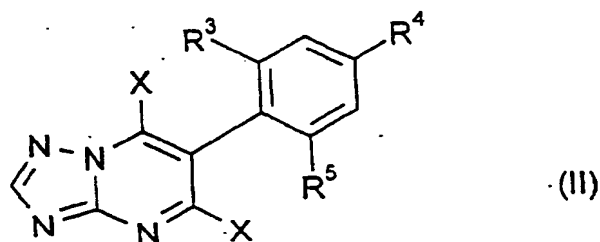
$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et X sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications précédentes, avec une amine de formule III



5 dans laquelle

$R^1$  et  $R^2$  sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications précédentes.

9. Composé caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule II



10 dans laquelle

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et X sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 7.

10. Composé susceptible de mener par halogénéation à un composé selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi la 5,7-dihydroxy-6-(2,4,6-trichlorophényl)-[1,2,4]triazolo-[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine, la 5,7-dihydroxy-6-(2,6-dichloro-4-fluorophényl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine et la 5,7-dihydroxy-6-(2-chloro-4,6-difluorophényl)-[1,2,4]-triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine.

11. Composition fongicide, caractérisée en ce qu'elle comprend un support et, comme ingrédient actif, au moins un composé de formule I tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 7.

5 12. Procédé pour combattre un champignon en un site, caractérisé en ce qu'il comprend le traitement du site avec un composé de formule I tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 7.

10 13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que ledit champignon est *Piricularia oryzae* f.sp. *grisea*.

14. Utilisation comme fongicide d'un composé de formule I tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 7.